

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Valganciclovir Orion 450 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller valganciklovirhydroklorid motsvarande 450 mg valganciklovir.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerade tablett.

Rosa, ovala, bikonvexa, filmdragerade tabletter med "H" tryckt på ena sidan och på andra sidan "96". Storleken är 16,8 mm x 7,9 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Valganciclovir Orion används för induktions- och underhållsbehandling av cytomegalovirus (CMV)-retinit hos vuxna patienter med förvärvat immunbristsyndrom (AIDS).

Valganciclovir Orion är indicerat som profylax mot CMV-sjukdom hos CMV-negativa vuxna och barn (från födseln till 18 år) som fått ett organtransplantat från en CMV-positiv donator.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Försiktighet – Strikt följsamhet till doseringsrekommendationerna är nödvändig för att undvika överdosering (se avsnitt 4.4 och 4.9).

Valganciklovir metaboliseras snabbt och fullständigt till ganciklovir efter oral dosering. Oralt valganciklovir 900 mg 2 gånger dagligen är terapeutiskt ekvivalent med i.v. ganciklovir 5 mg/kg 2 gånger dagligen.

Behandling av cytomegalovirus (CMV) retinit

Vuxna patienter

Induktionsbehandling vid CMV-retinit:

För patienter med aktiv CMV-retinit är den rekommenderade dosen 900 mg valganciklovir (Valganciclovir Orion 450 mg 2 tabletter) två gånger dagligen i 21 dagar och bör, om möjligt, tas tillsammans med föda. Förlängd induktionsbehandling kan öka risken för benmärgstoxicitet (se avsnitt 4.4).

Underhållsbehandling vid CMV-retinit:

Efter induktionsbehandling, eller för patienter med inaktiv CMV-retinit, är den rekommenderade dosen 900 mg valganciklovir (Valganciclovir Orion 450 mg 2 tabletter) en gång dagligen och bör, om

möjligt, tas tillsammans med föda. Patienter vars retinit förvärras kan behöva upprepad induktionsbehandling, emellertid bör möjligheten för resistens mot antiviral behandling beaktas.

Hur länge underhållsbehandlingen bör pågå bör beslutas från fall till fall.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt av valganciclovir för barn vid behandling av CMV-retinit har inte fastställts i adekvata och välkontrollerade kliniska studier.

Profylax mot CMV-sjukdom vid organtransplantation

Vuxna patienter

För patienter som fått ett njurtransplantat, är den rekommenderade dosen 900 mg (Valganciclovir Orion 450 mg 2 tabletter) en gång dagligen, med början inom 10 dagar efter transplantation och t.o.m. 100 dagar efter transplantation. Profylaxen kan fortsätta t.o.m. 200 dagar efter transplantation (se avsnitt 4.4, 4.8 och 5.1).

För patienter som fått ett organtransplantat, annat än njure, är den rekommenderade dosen 900 mg (Valganciclovir Orion 450 mg 2 tabletter) en gång dagligen, med början inom 10 dagar efter transplantation och t.o.m. 100 dagar efter transplantation.

Om möjligt ska tabletterna tas tillsammans med föda.

Pediatrik population

Hos pediatrika patienter, i åldern från födelsen, som fått organtransplantat och som löper risk att utveckla CMV-sjukdom, är den rekommenderade dosen av valganciclovir en gång dagligen baserad på kroppsytan (Body Surface Area (BSA)) och kreatininclearance (Clcr) erhållen från Schwartz-formel (ClcrS) och räknas ut med ekvationen nedan:

Barndos (mg) = 7 x BSA x ClcrS (se Mosteller BSA-formel och Schwartz kreatininclearance-formel nedan).

Om uträknat Schwartz kreatininclearance överstiger 150 ml/min/1,73 m², ska ett maximalt värde på 150 ml/min/1,73 m² användas i ekvationen:

$$\text{Mosteller BSA (m}^2\text{)} = \sqrt{\frac{\text{Längd (cm)} \times \text{Vikt (kg)}}{3600}}$$

$$\text{Schwartz kreatininclearance (ml / min / 1,73m}^2\text{)} = \frac{k \times \text{Längd (cm)}}{\text{Serumkreatinin (mg / dl)}}$$

där k = 0,45* för patienter i åldern <2 år, 0,55 för pojkar i åldern 2 till <13 år och flickor i åldern 2 till 16 år och 0,7 för pojkar i åldern 13 till 16 år. Se dosering för vuxna för patienter äldre än 16 år.

De k-värden som erhålls är baserade på Jaffe-metoden för mätning av serumkreatinin och kan kräva korrigering när enzymatiska metoder används.

*För lämpliga subpopulationer kan en minskning av k-värdet också vara nödvändigt (t.ex. hos pediatrika patienter med låg födelsevikt).

För barn med njurtransplantat ska den rekommenderade dosen i mg en gång dagligen ($7 \times \text{BSA} \times \text{ClcrS}$) starta inom 10 dagar efter transplantationen och fortsätta till och med 200 dagar efter transplantationen.

För barn som erhållit ett organtransplantat förutom njure, ska den rekommenderade dosen i mg en gång dagligen ($7 \times \text{BSA} \times \text{ClcrS}$) starta inom 10 dagar efter transplantationen och fortsätta till och med 100 dagar efter transplantationen.

Alla beräknade doser ska avrundas till närmaste 25 mg intervall för den faktiska dosen som ska ges. Om den uträknade dosen överstiger 900 mg, ska den maximala dosen 900 mg administreras. Den orala lösningen är den läkemedelsform som är att föredra eftersom den gör det möjligt att administrera en dos som beräknats med ovanstående formel. Filmdragerade valganciklovirtabletter kan emellertid användas om den beräknade dosen är inom 10 % av den tillgängliga dosen för tabletter och patienten kan svälja tabletter. Till exempel, om den beräknade dosen är mellan 405 mg och 495 mg kan en 450 mg tablett tas.

Det rekommenderas att övervaka serumkreatininnivåerna regelbundet och ta förändringar i längd och kroppsvikt i beaktande och anpassa dosen som det är lämpligt under profylaxperioden.

Särskilda doseringsföreskrifter

Pediatrisk population:

Dosering till barn som erhållit organtransplantat är individuell och baseras på patientens njurfunktion tillsammans med kroppsytan.

Äldre patienter:

Säkerhet och effekt har inte fastställts för denna patientpopulation. Inga studier har genomförts på vuxna över 65 år. Då njurclearance minskar med stigande ålder bör valganciklovir administreras till äldre patienter med särskild hänsyn till deras njurstatus (se tabell nedan). Se avsnitt 5.2.

Patienter med nedsatt njurfunktion:

Serumkreatininnivåerna eller beräknat kreatininclearance skall kontrolleras regelbundet. Dosjustering bör göras utifrån värdet på kreatininclearance enligt nedanstående tabell (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Kreatininclearance (ml/min) kan relateras till serumkreatinin enligt följande formel:

$$\text{För män} = \frac{(140 - \text{ålder [år]}) \times (\text{kroppsvikt [kg]})}{(72) \times (0,011 \times \text{serumkreatinin [mikromol/l]})}$$

$$\text{För kvinnor} = 0,85 \times \text{värdet för män}$$

Clcr (ml/min)	Induktionsdos av valganciklovir	Underhålls-/profylaktisk dos av valganciklovir
≥ 60	900 mg (2 tabletter) två gånger dagligen	900 mg (2 tabletter) en gång dagligen
40–59	450 mg (1 tablett) två gånger dagligen	450 mg (1 tablett) en gång dagligen
25–39	450 mg (1 tablett) en gång dagligen	450 mg (1 tablett) varannan dag
10–24	450 mg (1 tablett) varannan dag	450 mg (1 tablett) två gånger per vecka
< 10	Rekommenderas inte	Rekommenderas inte

Patienter som genomgår hemodialys:

För patienter som genomgår hemodialys ($\text{Clcr} < 10 \text{ ml/minut}$) kan dosrekommendation ej ges. Filmdragerade valganciklovirtabletter skall därför inte användas till dessa patienter (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Patienter med nedsatt leverfunktion:

Säkerhet och effekt av valganciklovir tabletter har inte fastställts hos patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

Patienter med svår leukopeni, neutropeni, anemi, trombocytopeni och pancytopeni:

Se avsnitt 4.4 innan behandling påbörjas.

Om antalet blodkroppar minskar markant under behandling med valganciklovir bör behandling med hematopoetiska tillväxtfaktorer och/eller avbrott av behandlingen övervägas (se avsnitt 4.4).

Administreringssätt

Valganciklovir administreras oralt och bör, om möjligt, tas tillsammans med föda (se avsnitt 5.2).

Till barn som inte kan svälja filmdragerade valganciklovirtabletter kan valganciklovirpulver till oral lösning administreras.

Försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av läkemedlet

Tabletterna skall inte brytas eller krossas. Eftersom valganciklovir anses vara potentiellt teratogent och karcinogent hos människa, skall försiktighet iaktas vid hantering av trasiga tabletter (se avsnitt 4.4). Undvik att trasiga eller krossade tabletter kommer i direkt kontakt med hud eller slemhinnor. Om detta inträffar, tvätta noga med tvål och vatten, skölj ögonen med riklig mängd sterilt vatten, eller med vanligt kranvatten om sterilt vatten inte finns tillgängligt.

4.3 Kontraindikationer

Valganciklovir Orion är kontraindicerat hos patienter med överkänslighet mot valganciklovir, ganciklovir eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Valganciklovir Orion är kontraindicerat under amning (se avsnitt 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

Korsöverkänslighet

På grund av den likartade kemiska strukturen hos ganciklovir med den hos aciklovir och penciklovir, kan en korsöverkänslighetsreaktion mellan dessa läkemedel vara möjlig. Försiktighet ska därför iaktas när valganciklovir förskrivs till patienter med känd överkänslighet mot aciklovir eller penciklovir (eller mot deras prodrugs valaciklovir och famciklovir).

Mutagenicitet, teratogenicitet, karcinogenicitet, fertilitet och antikonception

Innan behandling med valganciklovir påbörjas, skall patienterna informeras om de potentiella riskerna för fostret. I djurstudier har ganciklovir visat sig vara mutagent, teratogent, aspermatogent och karcinogent, och minska fertiliteten hos honor. Valganciklovir skall därför betraktas som potentiellt teratogent och karcinogent hos människa med risk att orsaka fosterskador och cancer (se avsnitt 5.3). Baserat på kliniska och prekliniska studier anses det också sannolikt att valganciklovir orsakar temporär eller permanent hämning av spermatogenesisen. Kvinnor i fertil ålder skall rådas att använda effektiv antikonception under behandling och i minst 30 dagar efter avslutad behandling. Män skall rådas att använda kondom under behandlingen, och ytterligare i minst 90 dagar, om det inte är säkert att den kvinnliga partnern inte riskerar att bli gravid (se avsnitt 4.6, 4.8 och 5.3).

Valganciklovir har potential att orsaka cancer och reproduktionstoxicitet på lång sikt.

Myelosuppression

Svår leukopeni, neutropeni, anemi, trombocytopeni, pancytopeni, benmärgssvikt och aplastisk anemi har observerats hos patienter som behandlats med valganciklovir (och ganciklovir). Behandling skall inte sättas igång om det absoluta neutrofilantalet är färre än 500 celler/µl eller om antalet trombocyter är färre än 25000/µl eller om hemoglobinvärdet är lägre än 8 g/dl (se avsnitt 4.2 och 4.8).

Vid förlängd profylax, längre än 100 dagar, bör risken för att utveckla leukopeni och neutropeni tas i beaktande (se avsnitt 4.2, 4.8 och 5.1).

Valganciklovir bör användas med försiktighet på patienter med tidigare hematologisk cytopeni eller en sjukdomshistoria med läkemedelsrelaterad hematologisk cytopeni och på patienter som får strålbehandling.

Det rekommenderas att komplett blodstatus tas och att trombocytvärdet kontrolleras regelbundet under behandlingen. Ytterligare blodkontroll kan vara befogad för patienter med nedsatt njurfunktion och hos barn, minst varje gång patienten besöker transplantationskliniken. Hos patienter som utvecklar svår leukopeni, neutropeni, anemi och/eller trombocytopeni rekommenderas att behandling med hematopoetiska tillväxtfaktorer och/eller dosuppehåll övervägs (se avsnitt 4.2).

Skillnad i biotillgänglighet jämfört med oralt ganciklovir

Biotillgängligheten av ganciklovir efter en enkeldos på 900 mg valganciklovir är cirka 60 %, jämfört med cirka 6 % efter administrering av 1000 mg oralt ganciklovir (som kapslar). Överexponering för ganciklovir kan vara förenat med livshotande biverkningar. Därför bör dosrekommendationerna noggrant följas då behandling startas, vid övergång från induktion till underhållsbehandling och hos patienter som kan övergå från oralt ganciklovir till valganciklovir eftersom valganciklovir inte kan användas i stället för ganciklovir kapslar i antalet en mot en. Patienter som byter från ganciklovir kapslar skall informeras om risken för överdosering om de tar mer än förskrivet antal valganciklovirtabletter (se avsnitt 4.2 och 4.9).

Nedsatt njurfunktion

Hos patienter med nedsatt njurfunktion krävs dosjustering baserat på kreatininclearance (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Valganciklovir filmdragerade tabletter skall inte användas av patienter som behandlas med hemodialys (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Användning med andra läkemedel

Kramper har rapporterats hos patienter som tar imipenem-cilastatin och ganciklovir. Valganciklovir skall inte tas tillsammans med imipenem-cilastatin såvida inte de förväntade fördelarna överväger de eventuella riskerna (se avsnitt 4.5).

Patienter som behandlas med valganciklovir och (a) didanosin, (b) läkemedel som är kända för att vara benmärgshämmande (t.ex. zidovudin) eller (c) substanser som påverkar njurfunktionen skall kontrolleras noga avseende tecken på ökad toxicitet (se avsnitt 4.5).

Den kontrollerade kliniska studien med valganciklovir för profylaktisk behandling av CMV-sjukdom vid transplantation, som beskrivs i detalj i avsnitt 5.1 inkluderade inte lung- och tarmtransplanterade patienter. Därför är erfarenheten av dessa transplantationspatienter begränsad.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Läkemedelsinteraktioner med valganciklovir

Interaktionsstudier med valganciklovir *in vivo* har inte utförts. Eftersom valganciklovir fullständigt och snabbt metaboliseras till ganciklovir, förväntas samma läkemedelsinteraktioner med valganciklovir som de som är förenade med ganciklovir.

Läkemedelsinteraktioner med ganciklovir

Farmakokinetiska interaktioner

Probenecid

Probenecid som gavs tillsammans med oralt ganciklovir resulterade i en statistiskt signifikant minskning i njurclearance av ganciklovir (20 %), vilket ledde till en statistiskt signifikant ökad exponering (40 %). Dessa förändringar överensstämde med en interaktionsmekanism som involverar konkurrens om njurtubulär sekretion. Därför skall patienter som tar probenecid och valganciklovir kontrolleras noggrant för ganciklovirtoxicitet.

Didanosin

Plasmakoncentrationerna av didanosin visade sig följdriktigt öka vid intag tillsammans med intravenöst ganciklovir. Vid intravenösa doser om 5 och 10 mg/kg/dygn observerades en ökning av AUC för didanosin med mellan 38–67 % vilket bekräftar en farmakokinetisk interaktion vid samtidig administrering av dessa läkemedel. Det var ingen signifikant effekt på ganciklovirkoncentrationerna. Patienterna ska kontrolleras regelbundet för didanosintoxicitet, t.ex. pankreatit (se avsnitt 4.4).

Andra antivirala läkemedel

Cytokrom P450-isoenzymer är inte inblandat i ganciklovirs farmakokinetik. Därför förväntas inga farmakokinetiska interaktioner med proteashämmare och icke-nukleosid omvänd transkriptas-hämmare.

Farmakodynamiska interaktioner

Imipenem-cilastatin

Kramper har rapporterats hos patienter som tar ganciklovir och imipenem-cilastatin samtidigt och en farmakodynamisk interaktion mellan dessa två läkemedel kan inte uteslutas. Dessa läkemedel ska inte användas samtidigt såvida inte de förväntade fördelarna överväger de eventuella riskerna (se avsnitt 4.4).

Zidovudin

Både zidovudin och ganciklovir har potential att orsaka neutropeni och anemi. En farmakodynamisk interaktion kan uppkomma vid samtidig administrering av dessa läkemedel. Det kan hända att vissa patienter inte tolererar samtidig behandling med full dos (se avsnitt 4.4).

Möjliga läkemedelsinteraktioner

Toxiciteten kan öka när ganciklovir/valganciklovir administreras samtidigt med andra läkemedel som är kända för att vara myelosuppressiva eller förknippas med nedsatt njurfunktion. Detta inkluderar nukleosider (t.ex. zidovudin, didanosin, stavudin) och nukleotidanaloger (t.ex. tenofovir, adefovir), immunsuppressiva läkemedel (t.ex. ciklosporin, takrolimus, mykofenolatmofetil), antineoplastiska läkemedel (t.ex. doxorubicin, vinblastin, vinkristin, hydroxiurea) och antiinfektiva läkemedel (trimetoprim/sulfa, dapson, amfotericin B, flucytosin, pentamidin). Därför ska samtidig användning av dessa läkemedel med valganciklovir endast övervägas om den möjliga nyttan överväger de möjliga riskerna (se avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Preventivmetoder för män och kvinnor

Som en följd av den potentiella risken för reproduktionstoxicitet och teratogenicitet måste fertila kvinnor uppmanas att använda effektiva preventivmedel under behandlingen och i minst 30 dagar efter avslutad behandling. Manliga patienter ska uppmanas att använda kondom under behandlingen med valganciklovir samt därefter i minst 90 dagar efter avslutad behandling om det inte är säkert att den kvinnliga partnern inte riskerar bli gravid (se avsnitt 4.4 och 5.3).

Graviditet

Säkerheten för användning av valganciklovir på gravida kvinnor har inte fastställts. Den aktiva metaboliten, ganciklovir, diffunderar lätt igenom den humana placentan. Baserat på den farmakologiska mekanismen för verkan samt reproduktionstoxiciteten som observerats i djurstudier med ganciklovir (se avsnitt 5.3), finns en teoretisk risk för fosterskadande effekt hos människa.

Valganciklovir tabletter ska inte användas vid graviditet, om inte den terapeutiska nyttan för modern överväger den potentiella risken för fosterskadande effekt på fostret.

Amning

Det är okänt om ganciklovir utsöndras i bröstmjolk hos människa, men möjligheten att ganciklovir utsöndras i bröstmjolk och orsakar allvarliga biverkningar hos ammade barn kan inte uteslutas. Djurdata tyder på att ganciklovir utsöndras i mjölken till diande råttor. Därför måste amningen avbrytas under behandling med valganciklovir (se avsnitt 4.3 och 5.3).

Fertilitet

En mindre klinisk studie med njurtransplanterade patienter som fick valganciklovir för CMV-profylax i upp till 200 dagar visade att valganciklovir påverkade spermatogenesisen med minskad spermiedensitet och spermierörlighet. Mätningarna gjordes efter det att behandlingen avslutats. Denna effekt verkade vara reversibel och cirka sex månader efter att valganciklovir avslutats återgick spermiedensiteten och spermierörligheten till nivåer jämförbara med de som observerats hos obehandlade kontrollpersoner.

I djurstudier med ganciklovir minskade fertiliteten hos han- och honmöss och har visats hämma spermatogenesisen och inducera testikelatrofi hos möss, råttor och hundar vid doser som anses kliniskt relevanta.

Baserat på kliniska och prekliniska studier anses det sannolikt att ganciklovir (och valganciklovir) kan orsaka temporär eller permanent hämning av human spermatogenes (se avsnitt 4.4 och 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har utförts.

Kramper, yrsel, och förvirring har rapporterats vid användning av valganciklovir och/eller ganciklovir. Om detta inträffar kan uppgifter som kräver skärpt uppmärksamhet påverkas, såsom t.ex. patientens förmåga att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

a. Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Valganciklovir är en prodrug av ganciklovir, och metaboliseras snabbt och fullständigt till ganciklovir efter oral administrering. De biverkningar som är kända från användning av ganciklovir kan förväntas förekomma även med valganciklovir. Alla biverkningar som observerats i kliniska studier med valganciklovir har tidigare observerats med ganciklovir. Därför är biverkningar som rapporterats med intravenöst eller oralt (läkemedelsformulering som inte längre är tillgänglig) ganciklovir eller med valganciklovir inkluderade i nedanstående tabell över biverkningar.

Hos patienter som behandlats med valganciklovir/ganciklovir är de allvarligaste och vanligaste biverkningarna hematologiska reaktioner och inkluderar neutropeni, anemi och trombocytopeni – se avsnitt 4.4.

Frekvenserna som presenteras i tabellen över biverkningar härrör från en poolad patientpopulation (n=1704) som fått underhållsbehandling med ganciklovir eller valganciklovir. Undantaget är anafylaktisk reaktion, agranulocytos och granulocytopeni, där frekvenserna härrör från erfarenhet efter marknadsintroduktionen. Biverkningarna är listade enligt MedDRAs klassificering av organsystem. Frekvenskategorierna definieras enligt följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$) och mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$).

Den övergripande säkerhetsprofilen för ganciklovir/valganciklovir överensstämmer mellan HIV-populationen och populationen som fått transplantat, förutom att näthinneavlossning endast rapporterats hos patienter med CMV-retinit. Det föreligger emellertid vissa skillnader i frekvens för vissa biverkningar. Valganciklovir är förenat med en högre risk för diarré jämfört med intravenöst ganciklovir. Feber, candidainfektioner, depression, svår neutropeni (ANC $< 500/\mu\text{l}$) och hudreaktioner har rapporterats oftare hos patienter med HIV. Njur- och leverrubbningsrapporterar oftare hos patienter som fått organtransplantat.

b. Tabell över läkemedelsbiverkningar

Biverkning (MedDRA) Klassificering av organsystem	Frekvenskategori
Infektioner och infestationer:	
Candidainfektion inklusive oral candidainfektion	Mycket vanliga
Övre luftvägsinfektion	
Sepsis	Vanliga
Influensa	
Urinvägsinfektion	
Cellulit	
Blodet och lymfsystemet:	
Neutropeni	Mycket vanliga
Anemi	
Trombocytopeni	Vanliga
Leukopeni	
Pancytopeni	
Benmärgsdepression	Mindre vanliga
Aplastisk anemi	Sällsynta
Agranulocytos*	
Granulocytopeni*	
Immunsystemet:	
Överkänslighet	Vanliga
Anafylaktisk reaktion*	Sällsynta
Metabolism och nutrition:	
Aptitlöshet	Mycket vanliga
Viktninskning	Vanliga
Psykiska störningar:	
Depression	Vanliga
Förvirringstillstånd	
Oro	
Agitation	Mindre vanliga

Biverkning (MedDRA) Klassificering av organsystem	Frekvenskategori
Psykotisk sjukdom	
Onormala tankar	
Hallucinationer	
Centrala och perifera nervsystemet:	
Huvudvärk	Mycket vanliga
Sömnlöshet	Vanliga
Perifer neuropati	
Yrsel	
Parestesi	
Hypestesi	
Kramper	
Dysgeusi (smakstörning)	
Tremor	Mindre vanliga
Ögon:	
Synrubbning	Vanliga
Näthinneavlossning**	
Glaskroppsstörning	
Ögonvärk	
Konjunktivit	
Makulaödem	
Öron och balansorgan:	
Öronvärk	Vanliga
Dövhhet	Mindre vanliga
Hjärtat:	
Arytmier	Mindre vanliga
Blodkärl:	
Hypotoni	Vanliga
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum:	
Hosta	Mycket vanliga
Dyspné	
Magtarmkanalen:	
Diarré	Mycket vanliga
Illamående	
Kräkning	
Buksmäta	
Dyspepsi	Vanliga
Gasbildning	
Övre buksmäta	
Förstoppning	
Munsår	
Dysfagi	
Utspänd buk	
Pankreatit	
Lever och gallvägar:	
Förhöjt alkaliskt fosfatas i blod	Vanliga
Onormal leverfunktion	

Biverkning (MedDRA) Klassificering av organsystem	Frekvenskategori
Förhöjt aspartataminotransferas	
Förhöjt alaninaminotransferas	
Hud och subkutan bindväv:	
Dermatit	Mycket vanliga
Nattliga svettningar	Vanliga
Pruritus	
Hudutslag	
Alopeci	
Torr hud	Mindre vanliga
Urtikaria	
Muskuloskeletal systemet och bindväv:	
Ryggsmärta	Vanliga
Myalgi	
Artralgi	
Muskelkramper	
Njurar och urinvägar:	
Njurfunktionsnedsättning	Vanliga
Minskat renalt kreatininclearance	
Ökat kreatinin i blod	
Njursvikt	Mindre vanliga
Hematuri	
Reproduktionsorgan och bröstkörtel:	
Manlig infertilitet	Mindre vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:	
Pyrexia	Mycket vanliga
Trötthet	
Smärta	Vanliga
Frossa	
Sjukdomskänsla	
Asteni	
Bröstsmärta	Mindre vanliga

**Frekvenserna av dessa biverkningar härrör från erfarenhet efter marknadsintroduktionen*

***Näthinneavlossning har endast rapporterats hos AIDS-patienter som behandlats för CMV-retinit*

Beskrivning av utvalda biverkningar

Neutropeni

Risken för neutropeni är inte förutsägbar baserat på antalet neutrofiler innan behandlingen startar. Neutropeni uppkommer vanligen under den första eller andra veckan av induktionsbehandling. Antalet blodkroppar normaliseras vanligtvis inom 2 till 5 dagar efter att läkemedlet avslutats eller dosen minskats (se avsnitt 4.4).

Trombocytopeni

Patienter med lågt antal trombocyter innan behandlingen startar ($<100\,000/\mu\text{l}$) har en ökad risk att utveckla trombocytopeni. Patienter med iatrogen immunsuppression på grund av behandling med immunsuppressiva läkemedel löper större risk att få trombocytopeni än patienter med AIDS (se avsnitt 4.4). Svår trombocytopeni kan förknippas med potentiellt livshotande blödning.

Behandlingstidens eller indikationens inverkan på biverkningar

Svår neutropeni ($\text{ANC} < 500/\mu\text{l}$) ses oftare hos patienter med CMV-retinit (14 %) som får behandling med valganciklovir, intravenöst eller oralt ganciklovir än hos patienter med organtransplantat som får valganciklovir eller oralt ganciklovir. Hos patienter som fått valganciklovir eller oralt ganciklovir i 100 dagar efter transplantationen var incidensen för svår neutropeni 5 % hos patienter som fått valganciklovir och 3 % hos patienter som fått oralt ganciklovir. Hos patienter som fått valganciklovir i 200 dagar efter transplantationen var incidensen för svår neutropeni 10 %.

En större ökning av serumkreatinin sågs hos patienter som fått organtransplantat och som behandlades i 100 eller 200 dagar efter transplantationen med både valganciklovir eller oralt ganciklovir jämfört med patienter med CMV-retinit. Nedsatt njurfunktion förekommer emellertid ofta hos organtransplanterade patienter.

Den övergripande säkerhetsprofilen för valganciklovir ändrades inte när profylaxbehandlingen förlängdes i upp till 200 dagar hos njurtransplanterade högriskpatienter. Leukopeni rapporterades med en något högre incidens hos gruppen som fick behandling i 200 dagar medan incidensen för neutropeni, anemi och trombocytopeni var likvärdig i båda grupperna.

c. Pediatrik population

Valganciklovir har studerats på 179 pediatrika patienter som fått organtransplantat och som löpte risk att utveckla CMV-sjukdom (i åldrarna 3 veckor till 16 år) och hos 133 nyfödda med symtomatisk kongenital CMV-sjukdom (i åldrarna 2 till 31 dagar), med en exponering för ganciklovir som varierade mellan 2 till 200 dagar.

De vanligast rapporterade biverkningarna vid behandling i pediatrika kliniska prövningar var diarré, illamående, neutropeni, leukopeni och anemi.

Hos patienter som erhållit organtransplantat var den övergripande säkerhetsprofilen likvärdig hos barn jämfört med vuxna. Neutropeni rapporterades med en något högre incidens i de två studierna som utförts på pediatrika patienter med organtransplantat jämfört med vuxna. Det fanns dock inget samband mellan neutropeni och infektiösa biverkningar i den pediatrika populationen. En högre risk för cytopenier hos nyfödda och spädbarn motiverar noggrann kontroll av blodvärden hos dessa åldersgrupper (se avsnitt 4.4).

Hos njurtransplanterade pediatrika patienter förknippades inte förlängd exponering för valganciklovir upp till 200 dagar med en övergripande ökning av incidensen av biverkningar. Incidensen av allvarlig neutropeni ($\text{ANC} < 500/\mu\text{l}$) var högre hos barn som fått njurtransplantat och som behandlades upp till 200 dagar jämfört med barn som behandlades upp till 100 dagar och jämfört med vuxna patienter med njurtransplantat som behandlats upp till 100 dagar eller 200 dagar (se avsnitt 4.4).

Endast begränsade data finns tillgängliga för nyfödda och spädbarn med symtomatisk kongenital CMV-infektion som behandlats med valganciklovir. Säkerheten verkar dock vara överensstämmande med den kända säkerhetsprofilen för valganciklovir/ganciklovir.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

4.9 Överdoser

Erfarenhet av överdosering med valganciklovir och intravenöst ganciklovir

Det kan förväntas att en överdos av valganciklovir eventuellt skulle kunna resultera i förhöjd njurtoxicitet (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Rapporter om överdosering med intravenöst ganciklovir, några med dödlig utgång, har inkommit från kliniska studier samt efter lanseringen. I några av dessa fall har inga biverkningar rapporterats. Majoriteten av patienterna fick en eller flera av följande biverkningar:

- *Hematologisk toxicitet*: myelosuppression inkluderande pancytopeni, benmärgssvikt, leukopeni, neutropeni, granulocytopeni.
- *Hepatotoxicitet*: hepatit, leverfunktionsrubbnig.
- *Njurtoxicitet*: försämring av hematuri hos en patient med tidigare njurfunktionsnedsättning, akut njursvikt, förhöjt kreatinin.
- *Gastrointestinal toxicitet*: buksmärta, diarré, kräkningar.
- *Neurotoxicitet*: generaliserad tremor, kramper.

Hemodialys och hydratisering kan vara till nytta för att reducera blodplasmanivåerna hos patienter som får en överdos av valganciklovir (se avsnitt 5.2).

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Virushämmande medel för systemiskt bruk, nukleosider och nukleotider exkl. omvänd transkriptashämmare, ATC-kod: J05A B14.

Verkningsmekanism

Valganciklovir är en L-valinsyraester (prodrug) av ganciklovir. Efter oral administrering metaboliseras valganciklovir snabbt och fullständigt till ganciklovir av tarm- och leveresteraser. Ganciklovir är en syntetisk analog av 2'-deoxiguanosin och hämmar replikation av herpesvirus *in vitro* och *in vivo*. Känsliga humanvirus inkluderar humant cytomegalovirus (HCMV), herpes simplex-virus-1 och -2 (HSV-1 och HSV-2), humant herpesvirus-6, -7 och -8 (HHV-6, HHV-7, HHV-8), Epstein-Barr-virus (EBV), varicella-zoster-virus (VZV) och hepatit B-virus (HBV).

Hos CMV-infekterade celler fosforyleras ganciklovir initialt till ganciklovirmonofosfat av virusproteinkinas, pUL97. Ytterligare fosforylering sker med hjälp av cellulära kinaser till ganciklovirtrifosfat, som sedan långsamt metaboliseras intracellulärt. Metabolism av trifosfat har visat sig förekomma i HSV- och HCMV-infekterade celler med halveringstider på 18 respektive mellan 6 och 24 timmar, efter avlägsnande av extracellulärt ganciklovir. Eftersom fosforyleringen i hög grad är beroende av viruskinas, sker fosforylering av ganciklovir huvudsakligen hos virusinfekterade celler.

Ganciklovirs virostatiska aktivitet beror på hämning av syntesen av virus-DNA genom: (a) kompetitiv hämning av inkorporering av deoxiguanosintrifosfat i DNA genom virusets DNA-polymeras, och (b)

inkorporering av ganciklovirtrifosfat i virus-DNA, vilket medför att ytterligare förlängning av virus-DNA avbryts, eller blir mycket begränsad.

Antiviral aktivitet

Den antivirala aktiviteten *in vitro* mätt som IC₅₀ för ganciklovir mot CMV är inom området 0,08 µM (0,02 µg/ml) till 14 µM (3,5 µg/ml).

Valganciklovir kliniska antivirala effekt har påvisats vid behandling av AIDS-patienter med nyligen diagnostiserad CMV-retinit. Förekomsten av CMV-utsöndring i urin minskade från 46 % (32/69) av patienterna vid studiestarten till 7 % (4/55) av patienterna efter fyra veckors behandling med Valganciklovir.

Klinisk effekt och säkerhet

Vuxna patienter

Behandling av CMV-retinit:

Patienter med nyligen diagnostiserad CMV-retinit randomiserades i en studie för induktionsterapi med antingen valganciklovir 900 mg 2 gånger dagligen eller intravenöst ganciklovir 5 mg/kg 2 gånger dagligen. Andelen patienter med fotografisk progression av CMV-retinit vid vecka 4 var jämförbar i båda behandlingsgrupperna. Antalet patienter som förvärrades var 7/70 i gruppen som fick i.v. ganciklovir respektive 7/71 i valganciklovir-gruppen.

Efter induktionsbehandlingen fick samtliga patienter i denna studie underhållsbehandling med valganciklovir i dosen 900 mg en gång dagligen. Medel- (median-) tiden från randomisering till progression av CMV-retinit i den grupp som fick induktions- och underhållsbehandling med valganciklovir var 226 (160) dagar, och i gruppen som fick induktionsbehandling med intravenöst ganciklovir och underhållsbehandling med valganciklovir var den 219 (125) dagar.

Profylax mot CMV-sjukdom vid transplantation:

En dubbel-blind klinisk prövning har genomförts med hjärt-, lever- och njurtransplanterade patienter (lung- och magtarmtransplanterade patienter inkluderades inte i studien) med hög risk för CMV-sjukdom (D+/R-) som antingen fick valganciklovir (900 mg 1 gång dagligen) eller oralt ganciklovir (1000 mg 3 gånger dagligen) med början inom 10 dagar och t.o.m. 100 dagar efter transplantation. Incidensen av CMV-sjukdom (CMV-syndrom + vävnadsinvasiv sjukdom) var under de första 6 månaderna efter transplantation 12,1 % i valganciklovir-armen (n=239) jämfört med 15,2 % i armen med oralt ganciklovir (n=125). Den övervägande delen av fallen uppträdde efter avbrottet av profylax (efter dag 100) som i valganciklovir-armen i genomsnitt uppträdde senare än de i armen med oralt ganciklovir. Incidensen av akuta avstötningsepisoder under de första 6 månaderna var 29,7 % hos patienter randomiserade till valganciklovir jämfört med 36,0 % i armen med oralt ganciklovir, med en likvärdig incidens av transplantatförlust som uppträdde hos 0,8 % av patienterna i varje arm.

En dubbel-blind, placebokontrollerad studie har genomförts på 326 njurtransplanterade patienter med hög risk för CMV-sjukdom (D+/R-) för att bedöma effekt och säkerhet av förlängt CMV-profylax med valganciklovir från 100 till 200 dagar efter transplantation. Patienter randomiserades (1:1) att få valganciklovir tabletter (900 mg en gång dagligen) inom 10 dagar t.o.m. 200 dagar efter transplantation eller t.o.m. 100 dagar efter transplantation följt av 100 dagar med placebo.

Andelen patienter som utvecklade CMV-sjukdom under de första 12 månaderna efter transplantation visas i tabellen nedan.

Procent av njurtransplanterade patienter med CMV-sjukdom¹, 12 månader ITT population ^A

	Valganciklovir 900 mg en gång dagligen 100 dagar (n=163)	Valganciklovir 900 mg en gång dagligen 200 dagar (n=155)	Skillnad mellan behandlings- grupper
Patienter med bekräftad eller förmodad CMV-sjukdom ²	71 (43,6 %) [35,8 %; 51,5 %]	36 (23,2 %) [16,8 %; 30,7 %]	20,3 % [9,9 %; 30,8 %]
Patienter med bekräftad CMV-sjukdom	60 (36,8 %) [29,4 %; 44,7 %]	25 (16,1 %) 10,7 %; 22,9 %]	20,7 % [10,9 %; 30,4 %]

¹ CMV-sjukdom definieras som antingen CMV-syndrom eller vävnadsinvasiv CMV. ² Bekräftad CMV är ett kliniskt bekräftat fall av CMV-sjukdom. Patienter förmodades ha CMV-sjukdom om utvärdering vecka 52 saknades och om bekräftelse på CMV-sjukdom före denna tidpunkt saknades.

^A Resultaten som sågs upp till 24 månader var i linje med resultaten upp till 12 månader: Bekräftad eller förmodad CMV-sjukdom var 48,5 % i gruppen med behandling i 100 dagar jämfört med 34,2 % i gruppen med behandling i 200 dagar; skillnaden mellan behandlingsgrupperna var 14,3 % [3,2 %; 25,3 %].

Signifikant färre njurtransplanterade högriskpatienter utvecklade CMV-sjukdom efter CMV-profylax med valganciklovir t.o.m. 200 dagar efter transplantationen jämfört med patienter som fick CMV-profylax med valganciklovir t.o.m. 100 dagar efter transplantationen.

Transplantatets överlevnad såväl som incidensen av biopsidokumenterad akut avstötning var likvärdig i båda behandlingsgrupperna. Transplantatets överlevnad vid 12 månader efter transplantationen var 98,2 % (160/163) vid dosering i 100 dagar och 98,1 % (152/155) vid dosering i 200 dagar. Upp till 24 månader efter transplantationen rapporterades ytterligare fyra fall av transplantatförlust, alla i gruppen med dosering i 100 dagar. Incidensen av biopsidokumenterad akut avstötning vid 12 månader efter transplantationen var 17,2 % (28/163) vid dosering i 100 dagar och 11,0 % (17/155) vid dosering i 200 dagar. Upp till 24 månader efter transplantationen har ytterligare ett fall rapporterats i gruppen med dosering i 200 dagar.

Virusresistens

Virusresistens mot ganciklovir kan uppkomma under underhållsbehandling med valganciklovir genom vissa mutationer i viruskinasgenen (UL97), som svarar för monofosforylering av ganciklovir och/eller genom mutationer i viruspolymerasgenen (UL54). I kliniska isolat var sju vedertagna UL97-substitutioner, M460V/I, H520Q, C592G, A594V, L595S, C603W, de vanligast rapporterade ganciklovirresistens-associerade substitutionerna. Virus som innehåller mutationer i UL97-genen är endast resistenta mot ganciklovir, medan virus med mutationer i UL54-genen är resistenta mot ganciklovir men kan eventuellt visa korsresistens även mot andra antivirala medel som också verkar på viruspolymeras.

Behandling av CMV-retinit:

En genotypisk analys av CMV hos polymorfonukleära leukocyt (PMNL)-isolat från 148 patienter med CMV-retinit som inkluderats i en klinisk studie har visat att 2,2 %, 6,5 %, 12,8 % och 15,3 % innehåller UL97-mutationer efter 3, 6, 12 respektive 18 månaders behandling med valganciklovir.

Profylax mot CMV-sjukdom vid transplantation:

Studie med aktivt jämförelseläkemedel

Resistens undersöktes genom genotypisk analys av CMV i PMNL-prov insamlade a) på dag 100 (vid slutet av profylax med studiemedicin) och b) vid fall av misstänkt CMV-sjukdom upp till 6 månader efter transplantation. Från de 245 patienterna randomiserade till att få valganciklovir fanns 198 prover från dag 100 tillgängliga för analys och i dessa observerades inga mutationer för ganciklovirresistens.

Detta kan jämföras med 2 mutationer för ganciklovirresistens som detekterades i de 103 prover som testades (1,9 %) från patienter i jämförelsearmen med oralt ganciklovir.

Av de 245 patienterna som randomiserades till att få valganciklovir, testades prover från 50 patienter med misstänkt CMV-sjukdom och inga mutationer för resistens observerades. Av de 127 patienterna som randomiserades till jämförelsearmen med ganciklovir, testades prover från 29 patienter med misstänkt CMV-sjukdom från vilka två mutationer för resistens observerades, vilket gav en incidens för resistens på 6,9 %.

Förlängd profylaxstudie från 100 till 200 dagar efter transplantation

Genotypisk analys utfördes på UL54- och UL97-generna från virus extraherade från 72 patienter som uppfyllde kriterierna för resistensanalys: patienter med en positiv virusmängd (>600 kopior/ml) vid slutet av profylaxen och/eller patienter som hade bekräftad CMV-sjukdom upp till 12 månader (52 veckor) efter transplantationen. Tre patienter i varje behandlingsgrupp hade känd ganciklovir resistensmutation.

Pediatrik population

Behandling av CMV-retinit:

Den europeiska läkemedelsmyndigheten (the European Medicines Agency) har tagit bort kravet att utföra studier med valganciklovir för alla grupper av den pediatrika populationen för behandling av infektion på grund av CMV hos patienter med nedsatt immunförsvar (se avsnitt 4.2 för information om pediatrik användning).

Profylax mot CMV-sjukdom vid transplantation:

En fas II farmakokinetik- och säkerhetsstudie hos barn som erhållit organtransplantat (i åldrarna 4 månader till 16 år, n = 63) och som fick valganciklovir en gång dagligen i upp till 100 dagar enligt doseringsalgoritmen för barn (se avsnitt 4.2) visade en exponering som liknar den hos vuxna (se avsnitt 5.2). Uppföljningstiden efter behandling var 12 veckor. Status för CMV D/R serologi vid baseline var D+/R- hos 40 %, D+/R+ hos 38 %, D-/R+ hos 19 % och D-/R- hos 3 % av fallen. Förekomst av CMV-virus rapporterades hos 7 patienter. Biverkningarna som observerades liknade de hos vuxna (se avsnitt 4.8).

En fas IV tolerabilitetsstudie på pediatrika mottagare av njurtransplantat (i åldrarna 1 till 16 år, n=57) som fick valganciklovir en gång dagligen upp till 200 dagar enligt doseringsalgoritmen (se avsnitt 4.2) resulterade i en låg incidens av CMV. Uppföljningstiden efter behandling var 24 veckor. CMV D/R serologistatus vid studiestart var D+/R+ hos 45 %, D+/R- hos 39 %, D-/R+ hos 7 %, D-/R- hos 7 % och ND/R+ hos 2 % av fallen. CMV viremi rapporterades hos 3 patienter och ett fall av CMV-syndrom misstänktes hos en patient men det bekräftades inte genom CMV PCR av centrallaboratoriet. De observerade biverkningarna var av liknande karaktär som de hos vuxna (se avsnitt 4.8).

Dessa data stödjer extrapolering av effektdata från vuxna till barn och ger doseringsrekommendationer för pediatrika patienter.

En fas I farmakokinetisk- och säkerhetsstudie hos hjärtransplanterade patienter (i åldrarna 3 veckor till 125 dagar, n=14) vilka erhöll en daglig singeldos med valganciklovir enligt doseringsalgoritmen för barn (se avsnitt 4.2) under två dagar i följd gav en exponering som liknade den hos vuxna (se avsnitt 5.2). Uppföljningstiden efter behandling var 7 dagar. Säkerhetsprofilen överensstämde med andra studier på barn och vuxna, även om patientantalet och exponeringen för valganciklovir var begränsad i denna studie.

Kongenital CMV:

Effekten och säkerheten av ganciklovir och/eller valganciklovir studerades på nyfödda och spädbarn med kongenital symtomatisk CMV-infektion i två studier.

I den första studien, studerades farmakokinetiken och säkerheten av en singeldos med valganciklovir (dosintervall 14-16-20 mg/kg/dos) hos 24 nyfödda barn (i åldrarna 8 till 34 dagar) med symtomatisk kongenital CMV-sjukdom (se avsnitt 5.2). De nyfödda barnen fick 6 veckors antiviral behandling, varav 19 av de 24 patienterna fick upp till 4 veckors behandling med oralt valganciklovir och under de återstående 2 veckorna fick de ganciklovir intravenöst. De 5 återstående patienterna fick ganciklovir intravenöst under den mesta delen av studietiden. I den andra studien studerades effekt och säkerhet vid sex veckors behandling jämfört med sex månaders behandling med valganciklovir hos 109 spädbarn i åldrarna 2 till 30 dagar med symtomatisk kongenital CMV-sjukdom. Alla spädbarn erhöll valganciklovir oralt i en dos om 16 mg/kg två gånger dagligen under 6 veckor. Efter 6 veckors behandling randomiserades spädbarnen 1:1 för fortsatt behandling med valganciklovir med samma dos eller att få matchande placebo för att fullfölja 6 månaders behandling.

Denna behandlingsindikation rekommenderas för närvarande inte för valganciklovir. Designen av studierna och resultaten som erhöles är alltför begränsade för att kunna dra riktiga slutsatser om effekt och säkerhet för valganciklovir.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Valganciklovirs farmakokinetiska egenskaper har utvärderats på HIV- och CMV-seropositiva patienter, patienter med AIDS och CMV-retinit och på organtransplanterade patienter.

Dosproportionalitet med avseende på AUC för ganciklovir efter administrering av valganciklovir inom dosområdet 450 till 2625 mg visades enbart då föda intogs samtidigt.

Absorption

Valganciklovir är en prodrug av ganciklovir. Den absorberas väl i mag-tarmkanalen och metaboliseras snabbt och fullständigt till ganciklovir i tarmväggen och levern. Systemexponeringen av valganciklovir är kortvarig och låg. Den absoluta biotillgängligheten av ganciklovir från oral dosering av valganciklovir är cirka 60 % över samtliga patientpopulationer som studerats och den resulterande exponeringen av ganciklovir är likartad den som efter intravenös administrering (se tabell nedan). Som jämförelse är biotillgängligheten av ganciklovir 6–8 % efter administrering av 1000 mg oralt ganciklovir (som kapslar).

Valganciklovir hos HIV-positiva, CMV-positiva -patienter:

Systemisk exponering hos HIV-positiva, CMV-positiva -patienter efter administrering av ganciklovir och valganciklovir 2 gånger dagligen i en vecka är:

Parameter	Ganciklovir (5 mg/kg, i.v.) n=18	Valganciklovir (900 mg, p.o.) n=25	
		Ganciklovir	Valganciklovir
AUC (0–12 h) (µg tim/ml)	28,6 ± 9,0	32,8 ± 10,1	0,37 ± 0,22
C _{max} (µg/ml)	10,4 ± 4,9	6,7 ± 2,1	0,18 ± 0,06

Effekten av ganciklovir som ökad tid till progression av CMV-retinit har visat sig korrelera med systemexponering (AUC).

Valganciklovir hos organtransplanterade patienter:

Systemexponering vid steady state av ganciklovir hos organtransplanterade patienter efter daglig oral administrering av ganciklovir och valganciklovir är:

Parameter	Ganciklovir (1000 mg 3 gånger)	Valganciklovir (900 mg 1 gång dagligen) n=161
-----------	-----------------------------------	--

	dagligen) n=82	Ganciklovir
AUC (0–24 h) ($\mu\text{g tim/ml}$)	28,0 $\pm$ 10,9	46,3 $\pm$ 15,2
C _{max} ($\mu\text{g/ml}$)	1,4 $\pm$ 0,5	5,3 $\pm$ 1,5

Systemexponeringen av ganciklovir hos hjärt-, njur- och levertransplanterade mottagare var likartad efter oral administrering av valganciklovir enligt dosalgoritmen för renal funktion.

Effekt av födointag:

När valganciklovir gavs tillsammans med föda och i den rekommenderade dosen 900 mg, sågs högre medelvärden av både AUC för ganciklovir (cirka 30 %) och av C_{max} för ganciklovir (cirka 14 %), än vid fasta. Den interindividuelle variationen i exponering av ganciklovir minskar också då valganciklovir tas med föda. I kliniska studier har valganciklovir endast administrerats tillsammans med föda. Därför rekommenderas att valganciklovir administreras tillsammans med föda (se avsnitt 4.2).

Distribution

På grund av den snabba omvandlingen av valganciklovir till ganciklovir, fastställdes inte valganciklovirs proteinbindning. Distributionsvolymen vid steady state (V_d) var 0,680 $\pm$ 0,161 l/kg (n=114) efter intravenös administrering av ganciklovir. För intravenöst ganciklovir, korrelerar distributionsvolymen med kroppsvikt med värden för distributionsvolym vid steady-state inom intervallet 0,54-0,87 l/kg. Ganciklovir penetrerar cerebrospinalvätskan. Bindning till plasmaproteiner var 1-2 % över ganciklovirkoncentrationerna med 0,5 och 51 $\mu\text{g/ml}$.

Metabolism

Valganciklovir metaboliseras snabbt och fullständigt till ganciklovir; inga andra metaboliter har detekterats. Ganciklovir i sig metaboliseras inte i någon större utsträckning.

Eliminering

Efter dosering med oralt valganciklovir, hydrolyseras läkemedlet snabbt till ganciklovir. Ganciklovir elimineras från den systemiska cirkulationen genom glomerulär filtration och aktiv tubulär sekretion. Hos patienter med normal njurfunktion återfanns mer än 90 % av intravenöst administrerat ganciklovir oförändrat i urinen inom 24 timmar. Efter administrering av valganciklovir till patienter med normal njurfunktion minskade ganciklovirs post-maximala plasmakoncentrationer av ganciklovir med en halveringstid i intervallet 0,4 till 2,0 timmar.

Farmakokinetik i speciella patientgrupper

Pediatrik population

I en fas II farmakokinetik- och säkerhetsstudie hos barn som erhållit organtransplantat (i åldrarna 4 månader till 16 år, n=63) gavs valganciklovir en gång dagligen i upp till 100 dagar. Farmakokinetikparametrarna var likvärdiga för alla organtyper och åldersintervall och jämförbara med vuxnas. Populationsfarmakokinetisk modellering antydde att biotillgängligheten var cirka 60 %. Clearance var positivt influerad av både kroppsytta och njurfunktion. I en fas I farmakokinetisk- och säkerhetsstudie hos barn som erhållit hjärttransplantat (i åldrarna 3 veckor till 125 dagar, n=14) gavs valganciklovir en gång dagligen under två studiedagar. Populationsfarmakokinetiken uppskattade att medelvärdet för biotillgänglighet var 64 %. En jämförelse av resultaten från dessa två studier och de farmakokinetiska resultaten från den vuxna populationen visar att intervallen av AUC_{0-24 h} var likvärdiga över alla åldersgrupper, inklusive vuxna. Medelvärdena för AUC_{0-24 h} och C_{max} var också likvärdiga över alla pediatrika åldersgrupper <12 år, även om det fanns en trend av minskade medelvärden för AUC_{0-24 h} och C_{max} över hela det pediatrika åldersspannet, vilket föreföll att höra samman med ökande ålder. Denna trend var mer tydlig för medelvärden av clearance och halveringstid (t_{1/2}). Detta kan emellertid förväntas eftersom clearance påverkas av förändringar i vikt,

längd och njurfunktion i samband med att patienten växer, såsom indikeras av populationsfarmakokinetisk modellering.

Nedanstående tabell sammanfattar de modellberäknade AUC₀₋₂₄ intervallen för ganciklovir från dessa två studier, liksom medelvärden och standardavvikelser för AUC_{0-24 h}, C_{max}, CL och t_{1/2} för de relevanta åldersgrupperna för barn jämfört med data för vuxna:

PK Parameter	Vuxna*	Barn			
		< 4 månader (n = 14)	4 månader - ≤ 2 år (n=17)	> 2 - < 12 år (n=21)	≥ 12 år – 16 år (n=25)
AUC _{0-24h} (µg·h/ml)	46,3 ± 15,2	68,1 ± 19,8	64,3 ± 29,2	59,2 ± 15,1	50,3 ± 15,0
Intervall av AUC _{0-24h}	15,4–116,1	34–124	34–152	36–108	22–93
C _{max} (µg/ml)	5,3 ± 1,5	10,5 ± 3,36	10,3 ± 3,3	9,4 ± 2,7	8,0 ± 2,4
Clearance (l/h)	12,7 ± 4,5	1,25 ± 0,473	2,5 ± 2,4	4,5 ± 2,9	6,4 ± 2,9
t _{1/2} (h)	6,5 ± 1,4	1,97 ± 0,185	3,1 ± 1,4	4,1 ± 1,3	5,5 ± 1,1

* Utdrag från studierapport PV 16000

Dosering med valganciklovir en gång dagligen i båda studierna som beskrivs ovan baserades på kroppsytta (Body Surface Area (BSA)) och kreatininclearance (Clcr) erhållen från en modifierad Schwartz-formel och räknades ut med doseringsalgoritmen som presenteras i avsnitt 4.2.

Farmakokinetiken för ganciklovir efter administrering med valganciklovir har också utvärderats i två studier på nyfödda och spädbarn med symtomatisk kongenital CMV-sjukdom. I den första studien fick 24 nyfödda barn i åldrarna 8 till 34 dagar 6 mg/kg intravenöst ganciklovir två gånger dagligen. Patienterna behandlades därefter med oral valganciklovir, där dosen av valganciklovir pulver för oral lösning som varierade från 14 mg/kg till 20 mg/kg två gånger dagligen. Total behandlingstid var 6 veckor. En dos på 16 mg/kg två gånger dagligen av valganciklovir pulver till oral lösning tillhandahålls jämförbar ganciklovir exponering som 6 mg/kg intravenöst ganciklovir två gånger dagligen hos nyfödda, och även uppnått ganciklovir exponering liknande den effektiva vuxna 5 mg/kg intravenös dos.

I den andra studien fick 109 nyfödda barn i åldrarna 2 till 30 dagar 16 mg/kg valganciklovir pulver till oral lösning två gånger dagligen under 6 veckor och därefter randomiserades 96 av 109 inkluderade patienter till att fortsätta få valganciklovir eller placebo under 6 månader. Medelvärdet för AUC_{0-12 h} var lägre jämfört med medelvärdet för AUC_{0-12 h} från den första studien. Följande tabell visar medelvärden för AUC, C_{max} och t_{1/2} inklusive standardavvikelser jämfört med data för vuxna:

PK Parameter	Vuxna	Barn (nyfödda och spädbarn)		
	5 mg/kg GAN	6 mg/kg GAN Två gånger	16 mg/kg VAL Två gånger	16 mg/kg VAL Två gånger

	Singeldos (n=8)	dagligen (n=19)	dagligen (n=19)	dagligen (n = 100)
AUC_{0-∞} (µg·h/ml)	25,4 ± 4,32	-	-	-
AUC_{0-12h} (µg·h/ml)	-	38,2 ± 42,7	30,1 ± 15,1	20,85 ± 5,40
C_{max} (µg/ml)	9,03 ± 1,26	12,9 ± 21,5	5,44 ± 4,04	-
t_{1/2} (h)	3,32 ± 0,47	2,52 ± 0,55	2,98 ± 1,26	2,98 ± 1,12

GAN = Ganciklovir, i.v.

VAL = Valganciklovir, oralt

Dessa data är för begränsade för att kunna dra slutsatser om effekt eller doseringsrekommendationer för pediatriska patienter med medfödd CMV-infektion.

Äldre

Inga studier avseende farmakokinetiken för valganciklovir och ganciklovir har genomförts på vuxna äldre än 65 år (se avsnitt 4.2).

Patienter med nedsatt njurfunktion

Farmakokinetiken för ganciklovir från en enstaka oral dos av 900 mg valganciklovir utvärderades hos 24 i övrigt friska individer med nedsatt njurfunktion.

Farmakokinetiska parametrar av ganciklovir från en enstaka oral dos av 900 mg valganciklovir tabletter hos patienter med varierande grad av nedsatt njurfunktion:

Beräknat kreatinin- clearance (ml/min)	n	Skenbart clearance (ml/min) medelvärde ± SD	AUC_{last} (µg·h/ml)medelvärde ± SD	Halveringstid (timmar) medelvärde ± SD
51-70	6	249 ± 99	49,5 ± 22,4	4,85 ± 1,4
21-50	6	136 ± 64	91,9 ± 43,9	10,2 ± 4,4
11-20	6	45 ± 11	223 ± 46	21,8 ± 5,2
≤10	6	12,8 ± 8	366 ± 66	67,5 ± 34

Försämrad njurfunktion resulterade i minskat clearance av ganciklovir från valganciklovir med motsvarande ökning av den terminala halveringstiden. Därför krävs dosjustering för patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Patienter som genomgår hemodialys

För patienter som genomgår hemodialys kan dosrekommendationer för Valganciklovir 450 mg filmdragerade tabletter inte ges. Detta eftersom den individuella dos av Valganciklovir som krävs för dessa patienter är mindre än tablettstyrkan på 450 mg. Därför ska Valganciklovir filmdragerade tabletter inte användas på dessa patienter (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Stabila levertransplanterade patienter

Ganciklovirs farmakokinetik från valganciklovir hos stabila levertransplanterade patienter undersöktes i en öppen 4-delad cross-over studie (n=28). Biotillgängligheten av ganciklovir från valganciklovir, efter en enkeldos av 900 mg valganciklovir efter födointag var cirka 60 %.

Ganciklovir AUC_{0-24h} var jämförbar med vad som uppnåddes med 5 mg/kg intravenöst ganciklovir hos levertransplanterade patienter.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Säkerhet och effekt av Valganciklovir filmdragerade tabletter har inte undersökts hos patienter med nedsatt leverfunktion. Nedsatt leverfunktion bör inte påverka farmakokinetiken av ganciklovir eftersom ganciklovir utsöndras via njurarna och därför ges ingen speciell dosrekommendation.

Patienter med cystisk fibros

I en fas I farmakokinetisk studie på lungtransplanterade patienter med eller utan cystisk fibros (CF) fick 31 patienter (16 CF/15 utan CF) profylax med Valganciklovir 900 mg/dag efter transplantationen. Studien indikerade att cystisk fibros inte hade någon statistisk signifikant påverkan på den totala genomsnittliga systemiska exponeringen av ganciklovir hos lungtransplanterade patienter. Exponeringen av ganciklovir hos lungtransplanterade patienter var jämförbar med vad som visats vara effektivt vid profylax av CMV-sjukdom hos andra organtransplanterade patienter.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Valganciklovir är en prodrug till ganciklovir och därför är de effekter som observerats med ganciklovir lika för valganciklovir. Toxiciteten av valganciklovir i prekliniska säkerhetsstudier var densamma som den som setts med ganciklovir och inducerades vid exponeringsnivåer med ganciklovir som var jämförbara med, eller lägre än, de som ges till människa som induktionsdos.

Fynden var gonadotoxicitet (cellförlust i testiklar) och njurtoxicitet (uremi, degeneration av celler) som var irreversibla, myelotoxicitet (anemi, neutropeni, lymfocytopeni) och gastrointestinal toxicitet (nekros av slemhinneceller) som var reversibel.

Ganciklovir var mutagent i lymfomceller från mus och klastogent i däggdjursceller. Resultaten stämmer överens med den positiva karcinogenicitetsstudien på mus med ganciklovir. Ganciklovir är en potentiell karcinogen.

Ytterligare studier har visat att ganciklovir är teratogent, embryotoxiskt, hämmar spermatogenesisen (dvs försämrar fertiliteten hos hanar) och minskar fertiliteten hos honor.

Djurdata indikerar att ganciklovir utsöndras i bröstmjölken hos diande råttor.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Mikrokristallin cellulosa (typ 101 och typ 102)
Krospovidon (Typ B)
Povidon (K-30)
Magnesiumstearat

Tablettdragering:

Hypromellos (3 cP, 6 cP)
Titandioxid (E 171)
Makrogol 400
Polysorbat 80
Röd järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Valganciclovir Orion filmdragerade tabletter finns tillgängliga i Polyamid/ Aluminium/ PVC - Aluminium blisterförpackning och HDPE-burk med polypropenförslutning och bomullsinlägg.

Förpackningsstorlekar:

Blisterförpackning: 10, 30, 60 och 100 filmdragerade tabletter.

HDPE-burk: 60 och 1000 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Aurobindo Pharma (Malta) Limited
Vault 14, Level 2, Valletta Waterfront
Floriana FRN 1913
Malta

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

50236

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2014-11-27

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2021-06-08